

i) Contar con el registro sanitario de predio pecuario expedido por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

ii) Contar con el Registro Único de Vacunación (RUV), vigente.

Las condiciones especiales señaladas en el presente párrafo serán obligatorias para las compañías aseguradoras, quienes además deberán identificar la existencia del sistema de identificación del ganado bovino y/o bufalino objeto de aseguramiento.

Parágrafo 4°. Para el otorgamiento del Incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA) para la piscicultura y camaronicultura, los productores deberán acreditar ante la compañía aseguradora, que cumplen con los siguientes requisitos:

i) Tener el registro pecuario de los establecimientos de acuicultura ante el ICA.

ii) Contar con el permiso de cultivo otorgado por la Autoridad Nacional de Acuicultura y Pesca (AUNAP).

iii) Para la camaronicultura, adicionalmente se requiere la concesión marítima en las aguas, playas, terrenos de bajamar en bienes de uso público para proyectos de marinas, maricultura y/o acuicultura de la DIMAR.

Parágrafo 5°. Para el otorgamiento del Incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA), para la porcicultura, los productores porcícolas deberán acreditar ante la compañía aseguradora, que cumplen con los siguientes requisitos:

i) Tener el registro sanitario del predio pecuario expedido por el ICA, o quien haga sus veces.

ii) Contar con el Registro Único de Vacunación (RUV), o Registro Único de Identificación (RUI) del programa oficial de erradicación de Peste Porcina Clásica (PPC).

Parágrafo 6°. Para el otorgamiento del Incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA), para la avicultura, los productores avícolas deberán acreditar ante la compañía aseguradora, que cumplen con el siguiente requisito:

i) Tener el registro sanitario de predio pecuario expedido por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

Parágrafo 7°. El Incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA), del que trata el artículo 5 de la Resolución número 12 de 2021, expedida por la Comisión Nacional de Crédito Agropecuario (CNCA), y el artículo 3° de la presenta resolución, se determinará y se aplicará sobre una tasa prima máxima de hasta el 20% respecto al valor o suma asegurada. Entiéndase tasa prima, como la proporción del valor de la prima respecto al valor o suma asegurada.

Parágrafo 8°. Para las operaciones registradas en Finagro que hayan sido beneficiadas por el Incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA), las compañías aseguradoras deberán, bajo sus propios procedimientos, metodologías, mecanismos y/o controles, certificar a Finagro, la existencia de la inversión agropecuaria que posee el interés asegurable objeto del ISA.

Parágrafo 9°. Conforme al artículo 2,31.6.1.11 del Decreto número 2555 de 2010, el productor agropecuario que desee acogerse a los beneficios del incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA), deberá asegurar toda el área del cultivo que se encuentre en un mismo lote y todas las cabezas de especies pecuarias en un mismo hato ganadero, sobre el cual se posea el interés asegurable.

Parágrafo 10. Para el otorgamiento del Incentivo a la prima del Seguro Agropecuario (ISA), se tendrán en cuenta los ciclos productivos de la actividad agropecuaria, las pólizas objeto de este incentivo para cultivos transitorios o de ciclo corto inician vigencia con la existencia real del bien asegurado y culminan al finalizar el ciclo de vida o inicio de cosecha; para cultivos permanentes y ciclos pecuarios mayores a 12 meses, la vigencia será anual; y para especies pecuarias con ciclos de vida menores a 12 meses, se ajustará de acuerdo al ciclo de cada una.

Artículo 3°. *Incentivo a la Prima de Seguro Agropecuario.* De conformidad con el artículo 5° de la Resolución número 12 de 2021, expedida por la CNCA, el subsidio sobre la prima neta se aplicará como se detalla a continuación:

Tipo	Subsidio a la prima
Grandes productores	50%
Medianos productores	60%
Pequeño productor	80%
Pequeño productor:	
- Joven (18 a 28 años)	
- Mujer	+ 5% adicional
- Inversiones agropecuarias objeto de aseguramiento ubicadas en municipios catalogados como PDET o ZOMAC	(no acumulables)

Parágrafo. Respecto al 5% adicional para los pequeños productores que se encuentren ubicados en las zonas PDT y ZOMAC, solo se otorgará cuando su actividad agropecuaria objeto de aseguramiento se encuentra en las mencionadas zonas, de conformidad con los Decretos 893 de 2017 y 1650 de 2017, o los que lo modifiquen, adicionen o sustituyan.

Artículo 4°. El programa no ampara con incentivo a la prima de seguro agropecuario, en los términos de los artículos 2 y 3 de la presente resolución, los siguientes cultivos o actividades agropecuarias: aguacate hass, ají tabasco, algodón, arroz seco, avícola,

banano de exportación, bocachico, bovino carne, bovino leche, búfalos, cacao, cachama, café, camarón, caña panelera, caucho, cebolla de bulbo, especies nativas (SP nativas yamú, bocachico, bagre rayado), forestal, fresa, gulupa, maíz clima cálido, mango, maracuyá, palma de aceite, papa diacol capiro, papa genérica, papaya, pimentón, piña, piracucú, porcícola, tilapia y trucha; cuando estos se encuentren ubicados en los municipios que la UPRA ha definido como zonas NO aptas para el desarrollo de estos productos, de conformidad con el listado de productos remitidos por la Unidad de Planificación Rural Agropecuaria (UPRA), documentos que hace parte integral de la presente resolución.

Artículo 5°. *Presupuesto.* Para la Operación del Fondo Nacional de Riesgos Agropecuarios (FNRA), en el marco del Plan Anual de Gestión de Riesgos Agropecuarios para el año 2022, se tendrá en cuenta el presupuesto establecido en la Resolución número 12 de 2021 de la CNCA.

Artículo 6°. *Publicación, Divulgación y Socialización del Seguro Agropecuario.* Finagro deberá otorgar los créditos al Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural en el marco de las actividades asociadas a jornadas de socialización, campañas de divulgación del Seguro Agropecuario, y demás gestiones sobre el manejo y fomento en gestión de riesgos agropecuarios que realice Finagro en el marco del Plan Anual de Gestión de Riesgos Agropecuarios para el año 2022. Así mismo, informará a esta Cartera las actividades o acciones de comunicación, divulgación y socialización que ejecuten o realicen con la promoción y fomento del Seguro Agropecuario.

Artículo 7°. *Programa de Fomento a la Gestión de Riesgos Agropecuarios.* Las gestiones que llegaren a adelantarse por parte de Finagro para el desarrollo del programa de fomento a la gestión de riesgos agropecuarios, de las que trata el literal b) del artículo 1° de la Resolución número 12 de 2021, expedida por la CNCA, tales como: contratar estudios sobre la gestión del riesgo agropecuario, apoyar el diseño e implementación de proyectos piloto de aseguramiento agropecuario, acciones para el seguimiento y monitoreo del ISA, estudios sobre instrumentos de gestión y transferencia de riesgos, el desarrollo de actividades de capacitación, divulgación, actualización e intercambio, y demás aspectos relacionados con el programa de fomento; deberán coordinarse con la Dirección de Financiamiento y Riesgos Agropecuarios del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, área competente para realizar el diseño, evaluación y seguimiento a la ejecución de las políticas, planes, programas y proyectos en esta materia.

Artículo 8°. La implementación de proyectos piloto de Seguro Agropecuario durante la vigencia 2022 y vinculados al Plan Anual de Gestión de Riesgos Agropecuarios, se definirá entre el Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural y Finagro, y podrán ser puestos en práctica de forma progresiva, según producciones, regiones y riesgos, entre otros criterios.

Artículo 9°. *Seguimiento técnico y Financiero del Seguro Agropecuario.* La Dirección de Financiamiento y Riesgos Agropecuarios del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, efectuará el seguimiento técnico y financiero del Seguro Agropecuario.

En todo caso, la entidad administradora del programa presentará a esta dependencia, en la forma que sea requerido por las mismas, los informes técnicos, financieros y demás solicitudes que sean necesarias.

Artículo 10. Las compañías aseguradoras o aquellas entidades autorizadas por la Superintendencia Financiera a través del RAISAX, tendrán como plazo máximo para el registro de las pólizas ante Finagro noventa (90) días a partir de la fecha de expedición de la póliza, siempre y cuando el Incentivo al seguro Agropecuario (ISA), se encuentre abierto.

Artículo 11. El subsidio a la prima del Seguro Agropecuario se aplicará conforme a los productos señalados y las condiciones establecidas en la presente resolución, y de conformidad con el artículo 10 de la Resolución número 12 de 2021 de la Comisión Nacional de Crédito Agropecuario (CNCA).

Artículo 12. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 15 de febrero de 2022.

El Ministro de Agricultura y Desarrollo Rural,

Rodolfo Zea Navarro.

(C. F.)

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 00000213 DE 2022

(febrero 15)

por la cual se adopta la “Guía para la Elaboración de Planes de Gestión de Riesgo de Medicamentos de Síntesis Química con Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos y Medicamentos Biológicos”.

El Ministro de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en el artículo 2°, numerales 2 y 30 del Decreto Ley 4107 de 2011, y el numeral 22.2 del artículo 22 del Decreto número 1782 de 2014, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Decreto número 1782 de 2014, se establecieron los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario, precisando que el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá, entre otras guías, la guía de elaboración de planes de gestión de riesgo, tomando en consideración estándares internacionales.

Que el numeral 22.2 del artículo 22 del precitado decreto, se determina que la guía de elaboración planes de gestión de riesgo que considere las distintas categorías de medicamentos biológicos, deberá permitir la optimización del perfil de efectividad y seguridad (beneficios/eventos adversos) del tratamiento en la práctica clínica habitual, considerando la información derivada de todas las fases de desarrollo del medicamento y la evidencia global.

Que, los artículos 4° y 6° del Decreto número 1782 de 2014, determinan que la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos *“Es el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento”*, así como, que el requisito común a las tres vías de presentación de solicitud de registro sanitario de medicamentos biológicos, se encuentra el de la presentación de un plan de gestión de riesgo.

Que los artículos 27 y 28 del Decreto número 677 de 1995 establecen que, la evaluación farmacológica de los medicamentos *“comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento”*, señalando que su estudio se adelantará teniendo en cuenta ciertas características del producto, dentro de las que se encuentran la seguridad del producto, y que *“(…) El interesado deberá presentar al Invima la solicitud correspondiente, acompañada de los documentos que permitan evaluar las variables enumeradas en el artículo anterior”*, entre esas variables, demostrar como características del producto, la seguridad de este, respectivamente.

Que la precitada normativa sanitaria se encamina a impedir que se generen peligros, daños o riesgos en la salud y vida de la población, e involucra un amplio despliegue de mecanismos y acciones encaminadas a promover, proteger y preservar el bienestar en la comunidad.

Que, la Política Farmacéutica Nacional - Conpes 155 de 2012, dispuso en sus estrategias cinco (5) y diez (10), la implementación de medidas y mejoras frente a los mecanismos de vigilancia y control de los productos farmacéuticos, incorporando el enfoque de gestión de riesgos, y la promoción del uso adecuado y racional de medicamentos.

Que todos los medicamentos deben demostrar los atributos de calidad, seguridad y eficacia a través de la información exigida en las evaluaciones farmacológica y farmacéutica previa a la obtención del registro sanitario y deben mantener estos atributos durante todo el ciclo de vida del producto.

Que en observancia a los estándares internacionales existentes, la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud de este Ministerio, estructura el contenido de la guía de elaboración de planes de gestión de riesgo, empleando como documento técnico de referencia el de la EMA/838713/2011 Rev 2* *“Guideline on good pharmacovigilance practices –GVP Module V – Risk management systems (Rev 2)”* del 28 de marzo de 2017, para la evaluación de la característica de seguridad de los medicamentos de síntesis química y de origen biológico.

Que mediante radicado número 2-2021-002633 el Ministerio de Comercio, Industria y Turismo a través de la Dirección de Regulación, indicó que el regulador debe determinar si el proyecto normativo es o no un reglamento técnico a la luz del Capítulo 7 del Título 1 de la Parte 2 del Libro 2 del Decreto número 1074 de 2015, Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turista.

Que en atención a lo anteriormente señalado, la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud de este Ministerio efectuó el respectivo análisis a la luz del marco normativo vigente, el cual concluyó que, *“(…) la medida que se pretende expedir no establece las características de un producto, o los procesos y métodos de producción con ellos relacionados, y su finalidad es la de describir el contenido del sistema de gestión de riesgos para un producto específico que debe presentar un solicitante de registro sanitario ante el Invima, con ocasión de la evaluación farmacológica; por lo que, la regulación que se pretende expedir, no constituye un reglamento técnico. Esto mismo permite configurar certeza técnica, de que el presente proyecto no cumple con presupuestos de Obstáculos Técnicos al Comercio (OTC), cumpliendo con los requisitos de que trata el artículo 7° de la Ley 1340 de 2009, reglamentada por el Decreto número 1074 de 2015”*.

Que a la fecha se viene efectuando la identificación o caracterización del perfil de seguridad de los medicamentos de síntesis química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos, como parte del cumplimiento de los requisitos sanitarios para obtener el registro sanitario, lo cual es comúnmente aceptado en el mundo conforme los estándares internacionales exigidos en la materia y sin implicar esto un obstáculo técnico al comercio y la libre competencia, sino un requisito sanitario que protege y previene de peligros, daños y riesgos a la población, por lo tanto.

Que conforme con lo anteriormente expuesto, se hace necesario establecer la Guía de Planes de Gestión de Riesgo que permita la identificación o caracterización del perfil de seguridad de los medicamentos biológicos y de síntesis química, y así documentar el sistema de gestión de riesgos, necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes, los riesgos potenciales, la especificación de seguridad, el plan

de farmacovigilancia y el plan de minimización de riesgos, que conforme lo señala el marco normativo enunciado, constituye un requisito para la aprobación de la evaluación farmacológica de los medicamentos de síntesis química y de origen biológico, así como mecanismo para el control de estos en su etapa de comercialización.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto*. La presente resolución tiene por objeto adoptar la *“Guía para la Elaboración de Planes de Gestión de Riesgo de Medicamentos de Síntesis Química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos”* contenida en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución y establecer disposiciones para su implementación.

Artículo 2°. *Ámbito de aplicación*. Las disposiciones y requisitos señalados en la presente resolución deberán cumplirse por parte de:

2.1. Los solicitantes de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos, que pretendan comercializarse en el territorio nacional.

2.2. Los titulares de registro sanitario de medicamentos biológicos que soliciten renovación del registro sanitario.

2.3. Los titulares de registro sanitario de medicamentos de síntesis química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos que presentaron previamente el Plan de Gestión del Riesgo y medicamentos biológicos, cuando se presenten modificaciones relevantes en el plan inicialmente aprobado.

2.4. Los titulares de registro sanitario de medicamentos de síntesis química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos, para los cuales exista evidencia de riesgos significativos para la seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio-riesgo.

2.5. La autoridad sanitaria del orden nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

Artículo 3°. *Objetivo del Plan de Gestión de Riesgos (PGR)*. El objetivo de un Plan de Gestión del Riesgo es documentar el sistema de gestión de riesgos, necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento, para lo cual debe contemplar como mínimo la siguiente información:

3.1 La identificación o caracterización del perfil de seguridad del medicamento, con énfasis en los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y la información faltante, y también preocupaciones de seguridad que necesitan gestionarse de forma proactiva o estudiarse más la (“especificación de seguridad”);

3.2 La planificación de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar los riesgos y cuantificar riesgos identificado importante y riesgo potencial importante, para identificar nuevas reacciones adversas al medicamento (el “plan de farmacovigilancia”);

3.3 La planificación e implementación de medidas de minimización de riesgos, incluyendo la evaluación de la efectividad de estas actividades (plan de minimización de riesgos).

Artículo 4°. *Contenido y presentación del Plan de Gestión de Riesgos*. El contenido del Plan de Gestión de Riesgos deberá presentarse y ajustarse a la estructura que se encuentra determinada en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución.

La presentación del Plan de Gestión de Riesgos, la realizará el sujeto obligado a que alude el artículo 2° del presente acto administrativo ante el Invima, lo cual se hará por medicamento o conjunto de medicamentos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo, tanto en la evaluación farmacológica del medicamento por el solicitante de registro sanitario, como en modificaciones relevantes del plan de gestión de riesgo por parte del titular de registro sanitario.

Parágrafo. Cuando el titular de registro sanitario solicite modificaciones relevantes en el plan de gestión de riesgos del producto o identifique riesgos significativos para la seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio-riesgo, el contenido del PGR corresponderá a una actualización del presentado inicialmente durante el trámite de obtención del registro sanitario.

Artículo 5°. *Evaluación y aprobación del Plan de Gestión de Riesgos*. Corresponde al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) hacer la evaluación y aprobación de los Planes de Gestión de Riesgo (PGR), en el marco tanto de la evaluación farmacológica del medicamento, como de la renovación del registro sanitario o modificaciones relevantes al plan mencionado.

La evaluación del Plan de Gestión de Riesgos deberá sujetarse a los requisitos, estructura y contenido de información establecidos en el anexo técnico, que hace parte integral de la presente resolución, conforme al riesgo asociado a la molécula en evaluación, y en coherencia con lo establecido en el artículo anterior.

Parágrafo. El Invima, si lo considera necesario, podrá realizar los requerimientos de información del caso, de tal forma que, el Plan se convierta en una herramienta que contenga medidas y estrategias eficaces y verificables, asociados al uso y comercialización del medicamento.

Artículo 6°. *Renovaciones, actualizaciones o ajustes*. Una vez obtenido el registro sanitario y durante su vigencia, el titular está obligado a realizar las actualizaciones o ajustes en el contenido del Plan de Gestión del Riesgo, los cuales se presentarán ante el

Invima, en el formato que este Instituto defina, el cual deberá estar disponible en su página web, con ocasión de:

- 6.1 Trámites de modificación en el plan de gestión de riesgos inicialmente aprobado que afecten la seguridad y eficacia del medicamento.
- 6.2 Trámite de renovación del registro sanitario de productos biológicos.
- 6.3 Actuación oficiosa por parte de Invima.
- 6.4 Revisión por parte del titular, a partir de la cual, considera necesario realizar modificaciones relevantes al plan de gestión de riesgos del medicamento, con base en la evidencia y conocimiento del IFA, a partir de su comercialización.

Parágrafo 1°. El Invima definirá las modificaciones relevantes que requieren ajuste o actualización del Plan de Gestión de Riesgos, así como los formatos requeridos para su presentación por parte de los sujetos obligados, los cuales se dispondrán en la página web de esa entidad y serán de obligatorio uso por parte de estos.

Parágrafo 2°. En el caso de renovaciones las versiones actualizadas de los planes de gestión de riesgo se gestionarán conforme con lo establecido en la sección 4 del anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución.

Artículo 7°. *Actuación oficiosa del Invima.* En desarrollo del artículo 6 numeral 6.3 de la presente resolución, el Invima podrá requerir al titular del registro sanitario, durante la vigencia del registro, cuando se advierta un posible riesgo que afecte la seguridad y eficacia del medicamento, la necesidad de ajuste, en el marco de lo cual, el Instituto examinará y determinará la medida aplicable al caso particular, pudiendo exigir, si así lo considera pertinente, la realización de actividades adicionales de farmacovigilancia o minimización de riesgos que apliquen al caso, esto durante la etapa de poscomercialización, y que tendrá como objetivo, ampliar y favorecer el conocimiento de la molécula y el medicamento.

Artículo 8°. *Responsabilidades del solicitante/titular del registro sanitario.* Serán responsables del cumplimiento de las disposiciones aquí previstas, los solicitantes/titulares, de los registros sanitarios de medicamentos, que presenten los planes de gestión del riesgo ante el Invima, garantizando con ello, la veracidad y confiabilidad de la información que allí indiquen, para lo cual deberán garantizar la ejecución del Plan de Gestión del Riesgo y las actividades presentadas y aprobadas por esa entidad, para lo cual les corresponde:

- 8.1 Contar con un Sistema de Gestión de Riesgos.
- 8.2 Elaborar el Plan de Gestión del Riesgo de sus Medicamentos de Síntesis Química y Biológicos, cuando aplique y de acuerdo con los parámetros definidos en la guía adoptada en el presente acto administrativo.
- 8.3 Presentar el Plan de Gestión del Riesgo para su evaluación ante el Invima.
- 8.4 Tomar todas las medidas apropiadas para minimizar los riesgos del medicamento de síntesis química y biológico, garantizando los beneficios, que incluyen verificar la exactitud de toda la información producida y reportada por el fabricante, importadores y titulares del registro sanitario en relación con sus medicamentos, la actualización de manera activa y comunicación de inmediato cuando nueva información esté disponible.
- 8.5 Responder por el contenido y la exactitud de la información del Plan de Gestión del Riesgo.
- 8.6 Garantizar que el conocimiento y la comprensión del perfil de seguridad del producto, luego de su uso en la práctica clínica, se revisen críticamente.
- 8.7 El titular e importador del registro sanitario deben monitorear los datos de farmacovigilancia para determinar si hay nuevos riesgos o si los riesgos han cambiado o si hay cambios en el balance de riesgo-beneficio de los medicamentos, y actualizar el sistema de gestión riesgo y el Plan de Gestión del Riesgo, así: La revisión crítica del perfil de seguridad del producto es una actividad continua y se refleja en los datos presentados con la actualización de los informes periódicos de seguridad (PSUR), donde una presentación del Plan actualizado puede o no estar justificada. El Invima podrá recomendar a los titulares de registros sanitarios de los productos aprobados después de las solicitudes de autorización de comercialización inicial completas, que revisen la lista de problemas de seguridad y las actividades planificadas y en curso de farmacovigilancia y minimización de riesgos, los cuales se presentan así:

- En el período de tiempo en que debe elaborarse el primer PSUR después de la autorización;
- Con la primera renovación de cinco (5) años;
- En el período de tiempo en que debe elaborarse el primer PSUR después de la renovación de los primeros cinco (5) años. Como tal, es probable que el perfil de seguridad del medicamento esté lo suficientemente bien caracterizado para permitir una revisión crítica y una actualización de la lista de problemas de seguridad.

Parágrafo. De identificarse la necesidad de una modificación del Plan de Gestión del Riesgo, será el titular del registro sanitario quien presente la misma ante el Invima, para lo cual podrá apoyarse en la información suministrada por fabricantes e importadores del medicamento, como responsables solidarios de la veracidad y confiabilidad en la información del registro sanitario. La presentación del Plan actualizado ante el Invima, solo se debe realizar en los casos definidos como relevantes por parte de dicho Instituto.

Artículo 9°. *Responsabilidades del Invima.* El Instituto será responsable de realizar las acciones de inspección, vigilancia y control a la implementación por parte de los titulares de registro sanitario de los planes de gestión del riesgo aprobados, y de adelantar las

acciones o imposición de medidas que sean necesarias de no evidenciar cumplimiento de dicha obligación por parte de los mencionados titulares, para lo cual le corresponde:

- 9.1 Evaluar los planes de gestión del riesgo presentados por el solicitante/titular del registro sanitario del correspondiente medicamento.
- 9.2 Verificar que los titulares del registro sanitario presenten conforme sea requerido por el Invima, la actualización del Plan de Gestión del Riesgo acorde a los resultados obtenidos en los informes de seguridad del medicamento.
- 9.3 Monitorear el balance de los beneficios y riesgos de los medicamentos, incluyendo la evaluación de los informes periódicos de seguridad enviados por el titular del registro sanitario y los reportes de eventos adversos allegados al Invima.
- 9.4 Monitorear la implementación de las actividades de minimización de riesgos a nivel nacional, mediante el seguimiento a los planes de gestión de riesgos presentados por parte del titular del registro sanitario.
- 9.5 Elaborar los documentos destinados para la recolección de la información prevista dentro de la guía adoptada en el presente acto administrativo.
- 9.6 Realizar las actividades de inspección, vigilancia y control para evaluar la ejecución del Plan de Gestión del Riesgo.

Artículo 10. *Difusión del resumen del PGR.* El Invima dispondrá de un espacio en su página web, para la difusión del resumen del Plan de Gestión del Riesgo al que se hace referencia en el numeral 5.6 del Anexo Técnico que forma parte integral del presente acto administrativo, información que será de carácter público.

Artículo 11. *Medidas sanitarias de seguridad y sanciones.* El incumplimiento de lo previsto en la presente resolución conllevará a la aplicación de las medidas sanitarias de seguridad de conformidad con lo establecido en la Ley 9ª de 1979, y las sanciones en el marco de la Ley 1437 de 2011 –Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo–.

Artículo 12. *Transitoriedad.* Las disposiciones contenidas en la presente resolución surtirán efecto un (1) año después de su publicación.

Artículo 13. *Vigencia.* La presente resolución rige a partir de la publicación. Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 15 de febrero de 2022.

El Ministro de Salud y Protección Social,

Fernando Ruiz Gómez.

ANEXO TÉCNICO
GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE PLANES DE GESTIÓN DE RIESGO DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA CON NUEVOS INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
1. INTRODUCCIÓN
2. GLOSARIO
3. CLASIFICACIÓN DE LOS RIESGOS
4. PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE RIESGOS
5. ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL PGR
5.1 PARTE I. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MEDICAMENTO
5.2 PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD
5.2.1 Consideraciones generales para producto farmacéutico multifuente y medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática
5.2.2 Módulo SI. Epidemiología de la(s) indicación(es) y población objetivo
5.2.3 Módulo SII: Parte no clínica de las especificaciones de seguridad
5.2.4 Módulo SIII: Exposición en ensayos clínicos
5.2.5 Módulo SIV: Población no estudiada en ensayos clínicos
5.2.6 Módulo SV: Experiencia poscomercialización
5.2.7 Módulo SVI. Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad
5.2.8 Módulo SVII. Riesgos identificados y potenciales
5.2.9 Módulo SVIII. Resumen de los problemas de seguridad
5.3 PARTE III. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA
5.3.1 Actividades de farmacovigilancia de rutina
5.3.2 Actividades de farmacovigilancia adicional
5.4 PARTE IV. PLANES PARA ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD POSCOMERCIALIZACIÓN
5.5 PARTE V. MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS
5.5.1 Actividades de minimización de riesgos de rutina
5.5.2 Actividades adicionales de minimización de riesgos
5.5.3 Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos
5.5.4 Plan de minimización de riesgos
5.5.5 Resumen de las medidas de minimización de riesgos.

5.6 PARTE VI. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**5.7 PARTE VII. DOCUMENTOS ADICIONALES****6. BIBLIOGRAFÍA****1. INTRODUCCIÓN**

La Guía de Planes de Gestión de Riesgo constituye el instrumento para la vigilancia y manejo correcto de los riesgos de un medicamento en su etapa de posventa, anticipándose y minimizando al máximo el riesgo de su uso por parte de los seres humanos. Así es como, se hace necesario contar con la presentación de los planes en mención, en el escenario de la evaluación farmacológica y/o registro sanitario, necesaria para la valoración de la seguridad de los medicamentos.

El objetivo de un Plan de Gestión de Riesgos es documentar el sistema de gestión de riesgos necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento.

Un medicamento se autoriza en la medida en que, la indicación o indicaciones especificadas, en el momento de la autorización, el balance riesgo-beneficio se considera que es positivo para la población objetivo. Generalmente, un medicamento se asociará con reacciones adversas y variarán en términos de gravedad, probabilidad de ocurrencia, efecto en pacientes individuales e impacto en la salud pública. Sin embargo, no se han identificado todas las reacciones adversas y los riesgos en el momento en que se otorga el registro sanitario y algunas solo se descubrirán y se caracterizarán en la fase de posautorización.

Para ello, el Plan de Gestión de Riesgos deberá contener:

1. La identificación o caracterización del perfil de seguridad del medicamento, con énfasis en los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y la información faltante, y también preocupaciones de seguridad que necesitan gestionarse de forma proactiva o estudiarse más (la “especificación de seguridad”);

2. La planificación de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar los riesgos y cuantificar riesgo identificado importante y riesgo potencial importante, y para identificar nuevas reacciones adversas al medicamento (el “plan de farmacovigilancia”);

3. La planificación e implementación de medidas de minimización de riesgos, incluyendo la evaluación de la efectividad de estas actividades (el “plan de minimización de riesgos”).

A medida que el conocimiento sobre el perfil de seguridad de un medicamento aumenta con el tiempo, también cambiará el plan de gestión de riesgos.

Se recomienda a los solicitantes de autorización de comercialización que planifiquen desde muy temprano en el ciclo de vida de un producto la forma en que caracterizarán y minimizarán los riesgos asociados con el producto en la fase posterior a la autorización.

Esta guía se basa en los lineamientos del documento técnico EMA/838713/2011 Rev 2* “*Guideline on good pharmacovigilance practices –GVP Module V– Risk management systems (Rev 2)*” del 28 de marzo de 2017, de la European Medicines Agency, adaptada al marco regulatorio nacional.

2. GLOSARIO

Para efectos del presente anexo técnico, se adoptan las siguientes definiciones

2.1 Estudio de seguridad posterior a la autorización. Se lleva a cabo después de que un medicamento ha sido autorizado con el fin de obtener más información sobre su seguridad, o para medir la efectividad de las medidas de minimización.

2.2 Información faltante: Vacíos en el conocimiento sobre un medicamento, relacionadas con la seguridad o el uso en poblaciones de pacientes particulares, que podrían ser clínicamente significativas.

2.3. Medidas de minimización del riesgo: Una intervención destinada a prevenir o reducir la probabilidad de que se produzca una reacción adversa asociada con la exposición a un medicamento o para reducir su gravedad en caso de producirse.

2.4. MedDra. Es una terminología médica normalizada, rica en vocablos altamente específicos con el fin de facilitar el intercambio de información regulatoria relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.

2.5 Plan de Gestión de Riesgo (PGR): Es el documento donde se realiza una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos para un producto específico.

2.6 Problemas de seguridad: Un riesgo identificado importante o un potencial de riesgo importante, o información faltante importante.

2.7 Riesgo relacionado al uso de medicamentos: Cualquier riesgo asociado con la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en lo que respecta a la salud de los pacientes o la salud pública y cualquier riesgo de efectos indeseables en el medio ambiente.

2.8 Riesgo identificado: Es un acontecimiento desfavorable para el que existe pruebas suficientes de una asociación con el medicamento de interés. Por ejemplo:

a) Una reacción adversa adecuadamente demostrada en estudios no clínicos y confirmada por datos clínicos.

b) Una reacción adversa observada en los ensayos clínicos bien diseñados o estudios epidemiológicos para la cual, la magnitud de la diferencia comparada con el grupo comparador (en un ensayo clínico, puede ser placebo, ingrediente farmacéutico activo o no expuestos), en un parámetro de interés, sugiere una relación causal.

c) Una reacción adversa sugerida por una serie de informes espontáneos bien documentados, donde la causalidad está fuertemente soportada por la relación temporal y la plausibilidad biológica, tales como reacciones anafilácticas o reacciones en el lugar de aplicación.

2.9 Riesgo identificado importante y riesgo potencial importante: Riesgo identificado o potencial que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo de un medicamento o que puede tener implicaciones sobre la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores, incluyendo el impacto en el individuo, la gravedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, es cualquier riesgo que puede ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en la información del producto debe considerarse importante.

2.10 Riesgo potencial: Es un acontecimiento desfavorable para el cual existe alguna base para la sospecha de una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada. Por ejemplo:

a) Hallazgos toxicológicos observados en los estudios preclínicos los cuales no han sido observados o resueltos en los estudios clínicos.

b) Eventos adversos observados en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, en los cuales la magnitud de la diferencia comparada con el grupo comparador (placebo, ingrediente farmacéutico activo o grupo no expuesto), en un parámetro de interés, produce una sospecha de una asociación, pero no es suficiente para sugerir una relación causal.

c) Una señal que nace del sistema de notificaciones espontáneos de reacciones adversas.

d) Un evento que se sabe está asociado con otro ingrediente farmacéutico activo de la misma clase o el cual podría esperarse que ocurra basado en las propiedades del medicamento.

2.11 Señal: Información que surge de una o múltiples fuentes, incluidas observaciones y experimentos, que sugiere una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, que se considera que tiene la probabilidad suficiente de justificar una acción verificadora.

2.12 Sistema de Gestión de Riesgo: Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con un medicamento, incluyendo la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

3. CLASIFICACIÓN DE LOS RIESGOS

3.1. A partir de los **riesgos identificados** del medicamento, el Plan de Gestión del Riesgo debe abordar solo los riesgos que son resultados clínicos indeseables y para los cuales existe evidencia científica suficiente que son causados por el medicamento. Los informes de reacciones adversas pueden derivarse de múltiples fuentes, como los hallazgos no clínicos confirmados por datos clínicos, ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y fuentes de datos espontáneos, incluida la literatura publicada. Pueden estar vinculados a situaciones como otros usos no incluidos en la solicitud, errores de medicación o interacciones de medicamentos. No todas las reacciones adversas informadas se consideran necesariamente un riesgo relevante del producto en un contexto terapéutico determinado.

3.2. A partir de los riesgos potenciales del medicamento, el Plan de Gestión del Riesgo debe abordar solo los riesgos que son resultados clínicos indeseables y para los cuales existe evidencia científica que sospecha la posibilidad de una relación causal con el medicamento, pero donde actualmente no hay evidencia suficiente para concluir que esta asociación es causal.

3.3. El Plan debe centrarse en los riesgos identificados importantes que probablemente tengan un impacto en el balance de riesgo-beneficio del producto. Un riesgo importante identificado que se incluirá en el Plan de Gestión del Riesgo generalmente justificaría:

a) Evaluación adicional como parte del plan de farmacovigilancia (por ejemplo, para investigar la frecuencia, la severidad, la gravedad y el resultado de este riesgo en condiciones normales de uso, qué poblaciones están particularmente en riesgo);

b) Actividades de minimización de riesgos: información sobre el producto que asesora sobre acciones clínicas específicas que se deben tomar para minimizar el riesgo (ver Parte V) o actividades adicionales de minimización de riesgos.

3.4. Los riesgos potenciales importantes que deben incluirse en el Plan son aquellos riesgos potenciales importantes que cuando estén caracterizados y confirmados, tendrían un impacto en el balance riesgo-beneficio del medicamento. Cuando exista una justificación científica de que un resultado clínico adverso podría estar asociado con otros usos no incluidos en la solicitud, el uso en poblaciones no estudiadas o el resultado del uso a largo plazo del producto, la reacción adversa debe considerarse un riesgo potencial, y si se considera importante, debe incluirse en la lista de problemas de seguridad como un riesgo potencial importante. Los riesgos potenciales importantes incluidos en el plan de gestión del riesgo generalmente requieren una evaluación adicional como parte del plan de farmacovigilancia.

3.5. La información faltante relacionada con la planificación de la gestión de riesgos se refiere a los vacíos en el conocimiento sobre la seguridad de un medicamento para cierta utilización anticipada (por ejemplo, el uso a largo plazo) o para el uso en poblaciones de pacientes particulares, para las cuales no hay suficiente conocimiento para determinar si el perfil seguridad difiere de aquel caracterizado hasta ahora. La ausencia de datos en

sí (por ejemplo, la exclusión de una población de los estudios clínicos) no constituye automáticamente un problema de seguridad. En su lugar, la planificación de la gestión de riesgos debe centrarse en situaciones que pueden diferir del perfil de seguridad conocido. Se necesita una justificación científica para la inclusión de esa población como información faltante en el Plan de Gestión del Riesgo.

4. PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE RIESGOS

El objetivo general de la gestión de riesgos es garantizar que los beneficios de un medicamento en particular superen los riesgos por el mayor margen posible. El objetivo principal y el enfoque del Plan de Gestión del Riesgo sigue siendo la planificación adecuada de la gestión de riesgos a lo largo del ciclo de vida de un medicamento. El sistema de gestión de riesgos debe ser proporcional a los riesgos identificados y los riesgos potenciales del medicamento, y la necesidad de datos de seguridad posteriores a la autorización.

El Plan de Gestión del Riesgo es un documento dinámico que debe actualizarse a lo largo del ciclo de vida del producto. Esto incluye la adición de problemas de seguridad cuando sea necesario, pero también, dado que el perfil de seguridad se caracteriza aún más, la eliminación o reclasificación de problemas de seguridad.

La orientación sobre clasificación de riesgos en este documento puede facilitar que durante el ciclo de vida de los productos se reduzca la lista de problemas de seguridad en el Plan de Gestión del Riesgo (ver Módulo SVII)

a) Puede ser que los riesgos potenciales importantes se puedan eliminar de la especificación de seguridad en el Plan de Gestión del Riesgo (por ejemplo, cuando la acumulación de datos científicos y clínicos no respalda la suposición inicial, se ha demostrado que el impacto para el individuo es menor al previsto, lo que resulta en que el riesgo potencial no se considera importante, o cuando no hay una expectativa razonable de que cualquier actividad de farmacovigilancia pueda caracterizar aún más el riesgo), o deben ser reclasificados a ‘riesgos identificados importantes’ (por ejemplo, si los datos científicos y clínicos fortalecen la asociación entre el riesgo y el producto).

b) En ciertas circunstancias, cuando el riesgo se caracteriza completamente y se gestiona de manera adecuada, los riesgos importantes identificados pueden eliminarse de la especificación de seguridad (por ejemplo, para productos comercializados durante un largo período de tiempo para los cuales no hay actividades de farmacovigilancia adicionales pendientes o las actividades de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas para abordar el riesgo se han integrado completamente en la práctica clínica estándar, como la inclusión en protocolos de tratamiento o guías clínicas).

c) Dado el objetivo general de obtener más información sobre el balance riesgo-beneficio en ciertas poblaciones excluidas en la fase de preautorización, se espera que a medida que el producto madure, la clasificación como información faltante ya no sea adecuada una vez que se disponga de nuevos datos o cuando no hay una expectativa razonable de que las actividades factibles de farmacovigilancia existentes o futuras puedan caracterizar aún más el perfil de seguridad del producto con respecto a las áreas de información faltante.

Con la excepción de algunos registros de pacientes, se espera que con el tiempo se completen las actividades de farmacovigilancia adicionales en el Plan de Gestión del Riesgo y, por lo tanto, se eliminen del mismo.

La necesidad de continuar con las actividades adicionales de minimización de riesgos puede cambiar, ya que las recomendaciones de medidas clínicas específicas para abordar el riesgo se convierten en parte de la práctica habitual, como la inclusión en protocolos de tratamiento estándar, o en respuesta a los hallazgos de la efectividad de las evaluaciones de minimización de riesgos (es decir, pueden necesitar reemplazarse con actividades más efectivas). Es posible que sea necesario mantener algunas actividades de minimización de riesgos durante el ciclo vida del medicamento (por ejemplo, programas de prevención del embarazo).

5. ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL PLAN DE GESTIÓN DEL RIESGO

El Plan de Gestión del Riesgo consta de siete partes. Los módulos del Plan de Gestión del Riesgo parte II generalmente siguen los títulos de las secciones en la especificación de seguridad de ICH-E2E. La estructura modular apunta a facilitar la actualización del Plan de Gestión del Riesgo. A continuación, se proporciona una descripción general de las partes y módulos del Plan de Gestión del Riesgo en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las partes y módulos del Plan de Gestión del Riesgo

Parte I	Descripción general del medicamento
Parte II	Especificaciones de seguridad
Módulo SI	Epidemiología de la(s) indicación(es) y población objetivo
Módulo SII	Parte no clínica de las especificaciones de seguridad
Módulo SIII	Exposición en ensayos clínicos
Módulo SIV	Población no estudiada en ensayos clínicos
Módulo SV	Experiencia poscomercialización
Módulo SVI	Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad
Módulo SVII	Riesgos identificados y potenciales
Módulo SVIII	Resumen de los problemas de seguridad
Parte III	Plan de Farmacovigilancia (incluidos los estudios de seguridad posautorización)

Parte IV	Planes para estudios de efectividad poscomercialización
Parte V	Medidas de minimización de riesgos (incluyendo la evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos)
Parte VI	Resumen del plan de gestión de riesgos
Parte VII	Documentos adicionales

La cantidad de información, particularmente en la Parte II del Plan de Gestión del Riesgo, debe ser proporcional al riesgo identificado y al riesgo potencial, y dependerá del tipo de medicamento, sus riesgos y donde se encuentre en su ciclo de vida.

Cuando aplique, el documento de Plan de Gestión del Riesgo debe incluir todos los medicamentos relevantes del mismo solicitante/titular registro sanitario que contiene el mismo ingrediente farmacéutico activo (es decir, que el Plan de Gestión del Riesgo es un documento basado en el ingrediente farmacéutico activo).

La información en el Plan de Gestión del Riesgo debe proporcionarse con suficiente detalle, evitando al mismo tiempo el texto innecesario que distrae de los aspectos clave a considerar para la gestión de riesgos del producto. Sin embargo, las especificaciones de seguridad en el Plan de Gestión del Riesgo no deben ser una duplicación de los datos presentados en otro lugar del expediente, a menos que las secciones estén destinadas a ser módulos comunes con otros documentos, como el PSUR. Donde corresponda, la información en el Plan de Gestión del Riesgo debe proporcionar una descripción/análisis integrado que se centre en los riesgos importantes que se hayan identificado o anticipado según los datos preclínicos, clínicos y posteriores a la comercialización. Todos los datos incluidos en el Plan de Gestión del Riesgo deben ser coherentes con otras secciones del expediente. Deben incluirse en el Plan de Gestión del Riesgo los enlaces o referencias a las secciones relevantes de los resúmenes no clínicos y clínicos.

Para las nuevas presentaciones de Plan de Gestión del Riesgo para medicamentos con registro sanitario con datos de seguridad limitados en el expediente, el Plan de Gestión del Riesgo puede contener los datos de seguridad relevantes y análisis, para respaldar la deliberación de la identificación de riesgos.

Solo la literatura clave a la que se hace referencia en el Plan de Gestión del Riesgo debe incluirse en la Parte VII del Plan de Gestión del Riesgo.

La descripción de las partes y módulos de un Plan de Gestión del Riesgo en la Parte II proporciona orientación sobre los principales temas que se abordarán dentro de cada área específica. Sin embargo, algunas secciones pueden no ser relevantes para todos los medicamentos y puede haber temas adicionales que deben incluirse pero que no se mencionan en esta guía. El Plan de Gestión del Riesgo es parte del expediente científico de un producto y, como tal, debe tener una base científica y no debe incluir ningún elemento de carácter promocional.

La sección preliminar del Plan de Gestión del Riesgo debe incluir la siguiente información administrativa sobre el documento del Plan de Gestión del Riesgo:

- a) Fecha de corte de datos del Plan de Gestión del Riesgo actual;
- b) Fecha de cierre de sesión y el número de versión del Plan de Gestión del Riesgo;
- c) Listado de todas las partes y módulos. Para las actualizaciones de Plan de Gestión del Riesgo, el número de versión de los módulos y la fecha de aprobación (fecha de opinión) se deben tabular en esta sección. Se deben incluir comentarios de alto nivel sobre las razones para crear la actualización para cambios significativos en cada módulo;
- d) La evidencia de la supervisión del responsable de farmacovigilancia puede tomar la forma de una declaración de que el Plan de Gestión del Riesgo ha sido revisado y aprobado por el titular del registro sanitario y del responsable de farmacovigilancia local del solicitante.

Con base en lo anterior, el responsable local del farmacovigilancia debe asegurar que el contenido del Plan de Gestión del Riesgo aplique a nivel local.

5.1 PARTE I. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MEDICAMENTO

En esta parte se incluye la información administrativa del Plan de Gestión del Riesgo y una descripción general de los medicamentos a los cuales se hace referencia. La información presentada debe ser actual y precisa en relación con la solicitud en curso, ya que se prevé que aparezca en la autorización de comercialización y debe incluir:

5.1.1 Información sobre el Ingrediente Farmacéutico Activo

- a) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (Nombre en Denominación Común Internacional – DCI)
- b) Grupo fármaco - terapéutico; (Código ATC)
- c) Nombre del:
 - i. Solicitante de autorización de comercialización - para solicitudes iniciales de registro sanitario;
 - ii. Titular del registro sanitario; para los Planes de Gestión del Riesgo presentados con procedimientos posteriores a la autorización;
- d) Nombres comerciales del producto a los cuales les aplica este Plan de Gestión del Riesgo (cuántos y cuáles) (si aplica).
- e) Breve descripción del medicamento incluyendo
 - i. Clase química
 - ii. Resumen de su mecanismo de acción

iii. Información importante sobre su composición (por ejemplo, origen de ingredientes farmacéuticos activos, adyuvantes relevantes o residuos para vacunas)

f) Indicaciones: aprobadas y propuestas (si Plan de Gestión del Riesgo es presentado con una extensión / restricción de indicación)

g) Dosificación: información resumida - solo relacionada con la población principal

h) Forma farmacéutica y dosis

i) Está sujeto a monitorización adicional en otros países (al final de la solicitud de autorización de comercialización inicial o con las actualizaciones de Plan de Gestión del Riesgo).

5.2 PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD

El propósito de la especificación de seguridad es proporcionar una discusión adecuada sobre el perfil de seguridad del (de los) medicamento(s), con énfasis en aquellos aspectos que requieren actividades de gestión de riesgos adicionales. Se debe proporcionar un resumen de los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes, y la información faltante del medicamento. También se deben abordar las poblaciones potencialmente en riesgo (donde es probable que se utilice el medicamento, es decir, tanto como uso autorizado como otros usos no incluidos en la solicitud), y señalar las preguntas de seguridad pendientes que justifiquen una investigación adicional para redefinir el balance de riesgo/beneficio durante la comercialización. En el Plan de Gestión del Riesgo, las especificaciones de seguridad serán la base del plan de farmacovigilancia, y el plan de minimización de riesgos.

5.2.1 Consideraciones generales para producto farmacéutico multifuente y medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática

5.2.1.1 Multifuente

Para los productos farmacéutico multifuente, la expectativa es que la especificación de seguridad sea la misma que la del producto de referencia o de otros productos farmacéuticos multifuente para los cuales existe un Plan de Gestión del Riesgo. Si existen discrepancias entre los Planes de Gestión del Riesgo aprobados para dichos productos, se espera que el solicitante proponga y justifique la especificación de seguridad más adecuada para su producto. Excepcionalmente, el solicitante de un nuevo producto multifuente puede agregar o eliminar problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad del producto de referencia si está debidamente justificado (por ejemplo, cuando hay una comprensión más actualizada del perfil de seguridad actual o cuando existen diferencias en las características del producto en comparación con el producto de referencia, por ejemplo, existe un riesgo asociado con un excipiente presente solo en algunos de los productos que contienen el mismo ingrediente farmacéutico activo).

5.2.1.2 Medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática

Debido a la naturaleza de estos productos, pueden surgir riesgos que normalmente no son motivo de preocupación para otros medicamentos, incluidos los riesgos para los donantes vivos, los riesgos de transformación de la línea germinal y la transmisión de vectores. Estos riesgos deben tenerse en cuenta al desarrollar la especificación de seguridad (ver Módulo SVII).

5.2.2 Módulo SI. Epidemiología de la(s) indicación(es) y población objetivo

La epidemiología de la enfermedad para la cual se indica el medicamento, debe incluir la incidencia, prevalencia, el resultado de la enfermedad objetivo (no tratada), es decir, las indicaciones, y comorbilidad relevante, y siempre que sea relevante para la evaluación de la seguridad y la gestión de riesgos, estratificarse por edad, género y origen étnico.

También se deben describir los factores de riesgo de la enfermedad y las principales opciones de tratamiento existentes. El énfasis debe estar en la indicación propuesta en Colombia. Deben discutirse las diferencias en la epidemiología en diferentes regiones (donde la epidemiología varíe según las regiones).

Este módulo también debe describir los eventos adversos relevantes que se anticiparán en la población objetivo (no tratada), su frecuencia y características. El texto debe ayudar a anticipar e interpretar cualquier señal potencial y ayudar a identificar oportunidades para minimizar los riesgos. El texto debe ser conciso y no debe incluir ningún elemento de carácter promocional.

5.2.3 Módulo SII: Parte no clínica de las especificaciones de seguridad

En este módulo del Plan de Gestión del Riesgo se debe presentar un resumen de alto nivel de los hallazgos significativos de seguridad no clínica, que pueden incluir:

a) Toxicidad (aspectos fundamentales que se ha identificado en ensayos de toxicidad aguda o en dosis repetidas, toxicidad reproductiva / del desarrollo, genotoxicidad, carcinogenicidad, etc.);

b) Farmacología de seguridad (por ejemplo, cardiovascular, incluyendo la prolongación del intervalo QT, sistema nervioso);

c) Otra información o datos relacionados con la toxicidad.

La determinación de importancia de un hallazgo sobre la seguridad dependerá del medicamento, la población objetivo y la experiencia con otros medicamentos o terapias similares de la misma clase. Normalmente, se deben analizar la relevancia de lo que se encuentra en el área de toxicidad (por sistema de órganos objetivo), y la relevancia de los hallazgos para su uso en seres humanos. Además, se deben analizar los aspectos de calidad si son relevantes para la seguridad (por ejemplo, impurezas genotóxicas). Si

un medicamento está destinado para su uso en mujeres en edad fértil, sería necesario mencionar de manera explícita los datos sobre la toxicidad de reproducción y el desarrollo, al igual que las implicaciones para el uso en esta población.

Cuando se encuentre que la información de seguridad no clínica pueda constituir un riesgo importante para la población objetivo, debe incluirse como una preocupación relevante en el Plan de Gestión del Riesgo (ver Módulo SVIII). Cuando el hallazgo no clínico de seguridad no se considera relevante para los seres humanos, se requiere una breve explicación, pero no se espera que el hallazgo de seguridad se transfiera a los módulos SVII y SVIII como una preocupación de seguridad.

Debe examinarse brevemente aquí, si en función de la evaluación de los datos no clínicos o clínicos, se consideran justificados los estudios no clínicos adicionales y se propone que formen parte del plan de farmacovigilancia. Las conclusiones sobre esta sección deben alinearse con el contenido del módulo SVII y cualquier inquietud de seguridad debe trasladarse al módulo SVIII.

El contenido de esta sección debe evaluarse por su relevancia a lo largo del tiempo. Después de la autorización, solo se esperaría que esta sección se actualice cuando los nuevos datos no clínicos afecten la lista de problemas de seguridad. Las inquietudes de seguridad identificadas sobre la base de datos no clínicos que ya no son relevantes y/o no se han confirmado cuando se reúnen suficientes experiencias y evidencias poscomercialización relevantes, se pueden eliminar de la lista de inquietudes de seguridad.

5.2.4 Módulo SIII: Exposición en ensayos clínicos

En este módulo del Plan de Gestión del Riesgo, para evaluar las limitaciones de la base de datos de seguridad humana, se debe proporcionar información resumida sobre los pacientes estudiados en ensayos clínicos en un formato apropiado (por ejemplo, tablas/gráficos) al momento de la presentación del Plan de Gestión del Riesgo inicial o cuando exista una actualización importante debido a los nuevos datos de exposición de los estudios clínicos (por ejemplo, en una nueva indicación).

El contenido de este módulo debe evaluarse según su relevancia a lo largo del tiempo y, en ausencia de nuevos datos significativos de exposición de ensayos clínicos, no es necesario actualizar esta sección.

Debe detallarse el tamaño de la población del estudio, utilizando tanto el número de pacientes como en su caso, el tiempo de exposición del paciente al medicamento. Estos deben ser estratificados por categorías relevantes; Las estratificaciones normalmente incluirían:

a) Edad y género;

b) Indicación;

c) Dosis;

d) Otras estratificaciones se deben proporcionar cuando agreguen información significativa para los propósitos de planificación de la gestión de riesgos (por ejemplo, origen étnico)

e) Criterios de inclusión/exclusión de los estudios.

Los datos pediátricos pueden ser divididos por categorías como se indica en las guías ICH-E11. De manera similar los datos de los pacientes de edad avanzada se deben estratificar en categorías de edad que reflejen la población objetivo.

A menos que sea claramente relevante y debidamente justificado, los datos deben presentarse en conjunto, no en ensayos individuales. Los totales se deben presentar en tablas o gráficos según corresponda. En las tablas de edad/género/grupo étnico los pacientes que han sido enrolados en más de un ensayo, pueden ser incluidos una sola vez. Cuando se observan diferencias sobre el número de pacientes en las tablas se podrán anotar las discrepancias entre tablas.

Cuando el Plan de Gestión del Riesgo es presentado para una nueva indicación, nueva forma farmacéutica o vía de administración, los datos de los ensayos clínicos deben presentarse separadamente al inicio del módulo, así como también agruparse en todas las indicaciones.

5.2.5 Módulo SIV: Población no estudiada en ensayos clínicos

Deben describirse en este módulo del Plan de Gestión del Riesgo las poblaciones que se consideran con información faltante.

Donde esté disponible y según corresponda, se debe proporcionar información sobre poblaciones especiales con exposición baja o ausente (p. ej., mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes, pacientes inmunocomprometidos y poblaciones de diferentes orígenes étnicos). Se debe especificar el grado de insuficiencia renal, hepática o cardíaca, así como el tipo de polimorfismo genético, según esté disponible.

Si se espera que el producto se use en poblaciones no estudiadas y si existe una razón científica para sospechar un perfil de seguridad diferente, pero la información disponible es insuficiente para determinar si el uso en estas circunstancias podría o no constituir un problema de seguridad, entonces debe incluirse como información faltante en el Plan de Gestión del Riesgo.

Las poblaciones excluidas del programa de desarrollo de ensayos clínicos deben incluirse como información faltante solo cuando son relevantes para las indicaciones aprobadas y propuestas, es decir, “incluidas en la solicitud de registro sanitario”, y si

el uso en dichas poblaciones podría estar asociado con riesgos de importancia clínica. Al analizar las diferencias entre las poblaciones objetivo y las personas expuestas en los ensayos clínicos, se debe tener en cuenta que algunas diferencias pueden surgir a través de la configuración del ensayo (por ejemplo, el hospital o la práctica general) en lugar que a través de criterios de inclusión/exclusión explícitos. Cuando se proponen tales poblaciones como información faltante, entonces el módulo SIV del Plan de Gestión del Riesgo también debe incluir un análisis sobre las subpoblaciones relevantes.

Si hay evidencia de que el uso en poblaciones excluidas está asociado con un resultado clínico no deseado, el resultado debe incluirse como un riesgo importante (potencial).

5.2.6 Módulo SV: Experiencia poscomercialización

Debe indicarse en este módulo del Plan de Gestión del Riesgo, si están disponibles, los datos posteriores a la comercialización, donde está autorizado el medicamento u otros productos que contienen el mismo ingrediente farmacéutico activo, del mismo titular de la autorización de comercialización en países diferentes a Colombia.

Solo se debe proporcionar una visión general de la experiencia en la fase posterior a la autorización, que sea útil para fines de planificación de la gestión de riesgos. No se pretende duplicar la información del PSUR.

Además, también se puede indicar cómo se está utilizando el medicamento en la práctica y el uso incluidos en el registro sanitario y otros posibles usos, incluido el uso en las poblaciones especiales mencionadas en el módulo SIV de Plan de Gestión del Riesgo, cuando sea relevante para el análisis de identificación de riesgos del módulo SVII.

Cuando sea apropiado y relevante para el análisis en el módulo SVII, se deben indicar de manera resumida los datos en mercados fuera de Colombia sobre el uso de indicaciones no autorizadas en este país y las implicaciones para la autorización en Colombia.

5.2.6.1 Acciones tomadas por las agencias reguladoras por razones de seguridad

El titular debe mencionar las acciones de seguridad llevadas a cabo por otras agencias regulatorias por razones de seguridad, además de La lista de acciones reguladoras significativas (incluidas las tomadas por el Titular del Registro Sanitario) en el mercado, tomadas en relación a un problema de seguridad pueden incluir: una restricción a la indicación aprobada, una nueva contraindicación, una nueva advertencia o cualquier acción de suspender o cancelar el Registro Sanitario. Esta lista puede ser acumulativa, y específica del país, con la acción tomada y la fecha. Cuando se actualice el Plan de Gestión del Riesgo, se puede presentar una breve descripción de las razones que llevaron a cualquier acción regulatoria significativa desde la última presentación del plan.

5.2.6.2 Acciones tomadas por los titulares del registro sanitario por razones de seguridad

El titular debe mencionar las acciones de seguridad que realizó por razones de seguridad, además de presentar una breve descripción de las razones que llevaron a cualquier acción desde la última presentación del plan.

5.2.7 Módulo SVI. Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad

En este módulo del Plan de Gestión del Riesgo se debe abordar entre otros: el potencial de uso indebido con fines ilegales y, cuando corresponda, las medidas de minimización de riesgos propuestas, por ejemplo, envase limitado, programa de acceso controlado, prescripción médica especial.

5.2.8 Módulo SVII. Riesgos identificados y potenciales

Este módulo del Plan de Gestión del Riesgo debe proporcionar una discusión centrada en la identificación de riesgos potenciales importantes identificados e importantes, y la información que falta (es decir, preocupaciones de seguridad). Los siguientes temas de seguridad derivados de situaciones específicas / fuentes de datos se consideran de particular interés para el análisis de identificación de riesgos en el módulo SVII, y deben discutirse cuando conducen a riesgos del producto:

a) **Daño potencial por sobredosis.** Se puede tener especial atención a los medicamentos que puedan aumentar el riesgo de daño por sobredosis accidental o intencional, por ejemplo, en casos en los que existe un estrecho margen terapéutico o potencial de toxicidad relacionada con la dosis, y/o donde existe un alto riesgo de sobredosis intencional en la población tratada (por ejemplo, en depresión). Debe mencionarse explícitamente, cuando se haya producido un daño por sobredosis durante los ensayos clínicos, y, cuando corresponda, los riesgos importantes después de una sobredosis deben incluirse como preocupaciones de seguridad en el módulo SVIII del Plan de Gestión del Riesgo y la minimización de riesgos apropiada propuesta en la parte V del Plan de Gestión del Riesgo.

b) **Riesgos potenciales resultantes de errores de medicación.** Definidos como una falla no intencionada en el proceso de tratamiento con medicamentos que conduce o puede causar daño al paciente. Se deben discutir los errores de medicación que conducen a riesgos importantes, identificados durante el desarrollo del producto, incluidos los ensayos clínicos, y se debe proporcionar información sobre los errores, sus posibles causas y posibles soluciones. En su caso, se debe indicar cómo se han tenido en cuenta en el diseño del producto final. Se deben considerar características de diseño para reducir el riesgo de error de medicación. Los riesgos importantes relacionados con los errores de medicación en el período posterior a la comercialización deben discutirse en el Plan de Gestión del Riesgo actualizado y las formas de limitar los errores propuestos.

c) **Transmisión potencial de agentes infecciosos.** Puede ser debido a la naturaleza del proceso de fabricación o los materiales involucrados. Para las vacunas vivas atenuadas, se deben analizar cualquier potencial de transmisión del virus de la vacuna viva mutada, y el potencial de causar la enfermedad en los contactos inmunocomprometidos de la vacuna con el fin de considerarlos como riesgos potenciales importantes.

d) **Potencial uso no incluido en la solicitud.** Cuando se anticipan diferencias en las preocupaciones de seguridad entre la población objetivo y el uso no incluido en la solicitud, los riesgos potenciales derivados del uso no incluido en la solicitud del producto deben considerarse para su inclusión en las especificaciones de seguridad.

e) **Si se identifica un riesgo importante o potencial común a otros miembros de la clase farmacológica,** y no se cree que sea un riesgo identificado importante o potencial importante con el medicamento en cuestión, se debe proporcionar y discutir la evidencia que lo respalde.

f) **Los riesgos importantes relacionados con las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas identificadas y potenciales.** Se deben analizar en relación con los tratamientos para la condición, pero también en relación con los medicamentos de uso común en la población objetivo. Se debe resumir la evidencia que respalda la interacción y el posible mecanismo, además se deben incluir los riesgos potenciales para la salud para diferentes indicaciones y poblaciones, y los planes para caracterizar y minimizar aún más los riesgos descritos. Los riesgos importantes derivados de las interacciones deben incluirse como un problema de seguridad.

g) **Riesgos en mujeres embarazadas y en lactantes.** Estos incluyen los riesgos teratogénicos directos o por exposición al semen: las recomendaciones de anticoncepción pueden considerarse medidas de minimización del riesgo.

h) **Efecto sobre la fertilidad.** Se deben considerar medidas apropiadas de minimización del riesgo, por ejemplo, comunicación de riesgos de rutina y/o actividades adicionales que recomiendan la preservación de la fertilidad, como criopreservación de espermatozoides en hombres y ovocitos en mujeres.

i) **Riesgos asociados con la eliminación del producto usado.** Por ejemplo, remanentes, material radiactivo utilizados para estudios de diagnóstico o terapia.

j) **Riesgos relacionados con el procedimiento de administración.** Por ejemplo, riesgos relacionados con el uso de un dispositivo médico (mal funcionamiento que afecta la dosis administrada, riesgo de variabilidad en administraciones complejas).

k) **Problemas de seguridad pediátrica.** Que son causas particulares de preocupación en la población pediátrica, como los posibles problemas de seguridad/eficacia a largo plazo en relación con el uso pediátrico para su consideración en las actividades del Plan de Gestión del Riesgo / farmacovigilancia.

l) **Inmunogenicidad,** teniendo en cuenta que en algunos casos las proteínas terapéuticas (independientemente de su condición de innovador o competidor) tienen la capacidad de generar respuestas inmunes frente a esta, y hacia proteínas semejantes o a formulaciones de las mismas y a inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados que pueden afectar la eficacia o seguridad, se debe tener en cuenta las particularidades del Plan de Gestión del Riesgo establecidas en las Resoluciones 4490 de 2016 y 553 de 2017 y las que la modifiquen o sustituyan.

5.2.8.1 Identificación de problemas de seguridad en la presentación inicial del Plan de Gestión del Riesgo

Esta sección del Plan de Gestión del Riesgo debe contener la identificación inicial de problemas de seguridad y se espera que se complete con la presentación inicial de un Plan de Gestión del Riesgo, ya sea en el momento de la solicitud de autorización de comercialización inicial o posterior a la autorización (para productos aprobados que anteriormente que no tienen un Plan de Gestión del Riesgo).

5.2.8.2 Riesgo considerado importante para su inclusión en la lista de preocupaciones de seguridad y riesgo no considerado importante para su inclusión en la lista de preocupaciones de seguridad

En esta sección del Plan de Gestión del Riesgo, se debe resumir y discutir la siguiente información:

- a) Seriedad del riesgo;
- b) Frecuencia de riesgo;
- c) Impacto de los riesgos en el riesgo-beneficio.

Para los riesgos que no se toman como preocupaciones de seguridad, la información se puede agrupar para no incluirlos como preocupaciones de seguridad.

5.2.8.3 Nuevas preocupaciones de seguridad y reclasificación con la presentación de un Plan de Gestión del Riesgo actualizado

En la etapa posterior a la autorización, se espera que los nuevos riesgos identificados y potenciales del producto se presenten en la sección de seguridad del expediente (con, por ejemplo, evaluación de señal, evaluación periódica del riesgo-beneficio o procedimientos de variaciones de seguridad) junto con una evaluación sobre si los riesgos se deben considerar importantes e incorporarse en la especificación de seguridad en el Plan de Gestión del Riesgo. Esta discusión no debe duplicarse en el Plan de Gestión del Riesgo, pero los detalles de cualquier nuevo riesgo importante identificado o potencial deben incluirse en la sección “Detalles de los riesgos identificados importantes y riesgos potenciales importantes e información faltante”.

Cuando un riesgo identificado importante, un riesgo potencial importante o una información faltante, se vuelve a clasificar o eliminar, se debe proporcionar una justificación en esta sección del Plan de Gestión del Riesgo, con la referencia apropiada a los datos de seguridad

5.2.8.4 Detalles de los riesgos identificados importante y riesgos potenciales importante e información faltante

Para los Planes de Gestión del Riesgo que contienen múltiples productos, si hay diferencias significativas entre los productos es apropiado aclarar qué preocupaciones de seguridad se relacionan con qué producto. Esta sección del Plan de Gestión del Riesgo se aplica a todas las etapas del ciclo de vida del producto.

5.2.8.5 Presentación de los datos de riesgos identificados importantes y de riesgos potenciales importantes

- Tipo de riesgo;
- Nombre del riesgo (usando los términos WHO-ART o MedDRA cuando sea apropiado);
- Mecanismo potencial;
- Fuente(s) de evidencia y fuerza de la evidencia (es decir, la base científica para sospechar la asociación);
- Caracterización del riesgo, por ejemplo: frecuencia, riesgo absoluto, riesgo relativo, gravedad, reversibilidad, resultados a largo plazo, impacto en la calidad de vida;
- Factores de riesgo y grupos de riesgo (incluidos factores del paciente, dosis, período de riesgo, factores aditivos o sinérgicos);
- Capacidad de prevención (es decir, previsibilidad de un riesgo; si se han identificado factores de riesgo que pueden minimizarse mediante actividades de minimización de riesgos rutinarias o adicionales distintas de la comunicación general utilizando el inserto e Información para prescribir - IPP; posibilidad de detección en una etapa temprana que podría mitigar la gravedad);
- Impacto en el equilibrio riesgo-beneficio del producto;
- Impacto en la salud pública (por ejemplo, riesgo absoluto en relación con el tamaño de la población objetivo y, en consecuencia, el número real de individuos afectados, o el resultado general a nivel de la población).

5.2.8.6 Presentación de los datos de la información faltante

- Nombre de la información faltante (usando los términos WHO-ART o MedDRA cuando sea apropiado).
- Evidencia de que el perfil de seguridad puede ser diferente al de la población objetivo general.
- Descripción de una población que necesita una caracterización adicional, o descripción del riesgo previsto en la población no estudiada, según corresponda.

5.2.9 Módulo SVIII. Resumen de los problemas de seguridad

En este módulo del Plan de Gestión del Riesgo, se debe proporcionar una lista de problemas de seguridad con las siguientes categorías:

- Riesgos identificados importantes;
- Riesgos potenciales importantes;
- Información faltante.

5.3 PARTE III. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

El propósito del plan de farmacovigilancia es presentar una descripción general y discutir cómo el solicitante/titular del registro sanitario planea caracterizar aún más las preocupaciones de seguridad presentados en las especificaciones de seguridad. Proporciona un plan estructurado para:

- Investigar si un riesgo potencial se puede confirmar como riesgo identificado o si es refutado.
- Mayor caracterización de las preocupaciones de seguridad, incluyendo severidad, frecuencia y factores de riesgo.
- Definir estrategias para la caracterización de la información faltante.
- Medición de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

Todo esto no incluye las acciones destinadas a reducir, prevenir o disminuir riesgos, esto se debe detallar en la Parte V del Plan de Gestión del Riesgo.

El plan de farmacovigilancia debe estar enfocado en los problemas de seguridad resumidos en las especificaciones de seguridad y deben ser proporcionales a los beneficios y los riesgos del producto.

Las actividades de Farmacovigilancia pueden dividirse entre actividades rutinarias y adicionales de farmacovigilancia.

5.3.1 Actividades de farmacovigilancia de rutina

La farmacovigilancia de rutina son el conjunto de las actividades principales/mínimas requeridas para todos los productos medicinales. La detección de señales, la cual es parte de la farmacovigilancia de rutina, es un elemento importante para la identificación de nuevos riesgos para todos los productos.

El Invima puede hacer recomendaciones para realizar actividades específicas relacionadas con la recolección, recopilación, evaluación y notificación de informes

espontáneos de reacciones adversas que difieren de los requisitos normales para la farmacovigilancia de rutina. Si estas recomendaciones incluyen el registro de pruebas (incluso en un formato estructurado) que formarían parte de la práctica clínica habitual para un paciente que experimenta la reacción adversa, entonces este requisito aún se consideraría de rutina;

Sin embargo, si la recomendación incluye el envío de muestras de tejido o sangre a un laboratorio específico (por ejemplo, para pruebas de anticuerpos) que está fuera de la práctica clínica habitual, esto constituiría una actividad de farmacovigilancia adicional.

Esta sección del Plan de Gestión del Riesgo debe describir solo las actividades de farmacovigilancia de rutina más allá de los informes de reacciones adversas y la detección de señales.

5.3.1.1 Cuestionarios específicos de seguimiento de reacciones adversas

Cuando un solicitante/titular de registro sanitario solicite o planifique utilizar cuestionarios específicos para obtener información estructurada sobre sospechas de reportes de reacciones adversas de interés especial, el uso de estos materiales se debe describir en la sección de actividades de Farmacovigilancia de rutina y las copias de estos formularios deben se deben proporcionar en la Parte VII del Plan de Gestión del Riesgo.

Sin perjuicio de la originalidad del formato del (los) cuestionario(s), es de interés para la salud pública que los cuestionarios utilizados por diferentes solicitantes/titulares de registros sanitarios para el mismo evento adverso se mantengan lo más similares posible, con el fin de entregar un mensaje coherente y proporcionar datos útiles para el análisis de los reportes, que son relevantes para las decisiones regulatorias al tiempo que disminuye la carga para los profesionales de la salud.

5.3.1.2 Otras formas de actividades de farmacovigilancia de rutina

La descripción de las otras formas de actividades de farmacovigilancia de rutina se debe incluir en esta sección, por ejemplo, revisiones acumulativas de eventos adversos de interés.

5.3.2 Actividades de farmacovigilancia adicional

El solicitante/titular de registro sanitario debe enumerar en esta sección del Plan de Gestión del Riesgo las actividades de Farmacovigilancia adicionales planificadas, detallando qué información se espera obtener, lo que puede llevar a una consideración más informada del balance riesgo-beneficio.

Las actividades de farmacovigilancia adicionales son actividades de farmacovigilancia que no se consideran rutinarias. Pueden ser estudios no clínicos, ensayos clínicos o estudios no intervencionistas. Los ejemplos incluyen el seguimiento a largo plazo de pacientes de la población de ensayos clínicos o un estudio de cohorte para proporcionar una caracterización adicional de la seguridad a largo plazo del medicamento.

Los estudios en el plan de farmacovigilancia tienen como objetivo identificar y caracterizar los riesgos, recopilar más datos cuando faltan áreas de información, o evaluar la efectividad de actividades adicionales de minimización de riesgos. Deben relacionarse con las preocupaciones de seguridad identificadas en las especificaciones de seguridad, ser factibles y no deben incluir ningún elemento de naturaleza promocional.

Los estudios en el plan de farmacovigilancia deben diseñarse y realizarse de acuerdo con la legislación vigente.

Los protocolos de estudio deben incluirse para evaluación en una actualización del Plan de Gestión del Riesgo solo cuando los estudios están incluidos en el plan de farmacovigilancia y la presentación de los protocolos ha sido solicitada por la autoridad competente. Los protocolos revisados y aprobados para estudios en el plan de farmacovigilancia deben proporcionarse en la Parte VII del Plan de Gestión del Riesgo.

Los hitos para la presentación de protocolos e informes finales del estudio al Invima deben incluirse para todos los estudios en el plan de farmacovigilancia.

Es posible que se requieran otros estudios en el Plan de Gestión del Riesgo para investigar un problema de seguridad, o para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.

Los estudios planeados para el producto innovador también deberían realizarse para los productos farmacéuticos multifuente, de acuerdo con el perfil de seguridad actualizado del innovador. Cuando corresponda, se alienta a los titulares de autorizaciones de comercialización a establecer un estudio de seguridad poscomercialización (PASS, por sus siglas en inglés) PASS conjunto, por ejemplo, en el caso de registros o cuando una referencia haya dado como resultado un PASS impuesto para todos los medicamentos autorizados que contengan una sustancia nombrada en una indicación específica.

5.4 PARTE IV. PLANES PARA ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD POSCOMERCIALIZACIÓN

Esta parte del Plan de Gestión del Riesgo debe incluir una lista de estudios de efectividad posteriores a la autorización. Si no se requieren tales estudios, Plan de Gestión del Riesgo Parte IV puede dejarse vacío.

5.5 PARTE V. MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

La Parte V del Plan de Gestión del Riesgo debe proporcionar detalles de las medidas de minimización de riesgos que se tomarán para reducir los riesgos asociados en las preocupaciones de seguridad respectivas.

Para sustancias activas donde hay productos individuales con diferentes indicaciones o poblaciones objetivo, puede ser apropiado tener un plan de minimización de riesgos específico para cada producto.

La necesidad de continuar con las medidas de minimización de riesgos debe revisarse a intervalos regulares y debe evaluarse la efectividad de las actividades de minimización de riesgos (ver sección “Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos”).

5.5.1 Actividades de minimización de riesgos de rutina

Las actividades de minimización de riesgos de rutina son las que se aplican a todos los medicamentos, y están relacionadas con:

- a) Información para prescribir - IPP.
- b) Etiquetado.
- c) Inserto.
- d) Tamaño del empaque.
- e) Las condiciones de comercialización de un medicamento.

Incluso la prescripción en sí misma puede desempeñar un papel importante para minimizar el riesgo del producto.

5.5.1.1 Información para prescribir - IPP e inserto

La información para prescribir y el inserto son herramientas importantes para la minimización del riesgo, ya que constituyen una forma controlada y estandarizada para informar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el medicamento.

Ambos materiales proporcionan recomendaciones de minimización de riesgos de rutina; sin embargo, hay dos tipos de mensajes que la IPP y el inserto pueden proporcionar:

- a) **Mensajes rutinarios de comunicación de riesgos:** Estos mensajes comunican a los profesionales de la salud y a los pacientes los efectos no deseados del medicamento, de modo que se pueda tomar una decisión informada sobre el tratamiento.
- b) **Actividades rutinarias de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas para abordar el riesgo:** Los mensajes y recomendaciones de advertencia y precaución en la ficha técnica incluirán información sobre cómo abordar el riesgo del producto, por ejemplo:
 - i. Realizar una prueba antes del inicio del tratamiento.
 - ii. Seguimiento de los parámetros de laboratorio durante el tratamiento.
 - iii. Monitoreo de signos y síntomas específicos.
 - iv. Ajustar la dosis o suspender el tratamiento cuando se observan eventos adversos o cambian los parámetros de laboratorio.
 - v. Realizar un procedimiento de lavado después de la interrupción del tratamiento.
 - vi. Proporcionar recomendaciones de anticoncepción.
 - vii. Prohibir el uso de otros medicamentos mientras toma el producto.
 - viii. Tratar o prevenir los factores de riesgo que pueden conducir a un evento adverso del producto.
 - ix. Recomendar un seguimiento clínico a largo plazo para identificar eventos adversos tardíos en etapas tempranas.

5.5.1.2 Tamaño del envase

Dado que cada tamaño de envase está específicamente autorizado para un medicamento, planificar el número de “unidades de dosificación” dentro de cada envase y el rango de tamaños de envase disponibles puede considerarse una forma de actividad de gestión de riesgos de rutina. En teoría, controlar el número de “unidades de dosificación” debería significar que los pacientes necesitarán ver a un profesional de la salud a intervalos definidos, lo que aumenta la oportunidad de realizar pruebas y reducir el tiempo que un paciente está sin revisión. En casos extremos, se puede considerar la disponibilidad de unidades en un solo tamaño de envase para tratar de vincular la prescripción con la necesidad de revisión.

Un tamaño de envase pequeño también puede ser útil, especialmente si se cree que una sobredosis o un desvío son riesgos importantes.

5.5.1.3 Condiciones de comercialización de un medicamento

Controlar las condiciones bajo las cuales un medicamento puede estar disponible, puede reducir los riesgos asociados con su uso o mal uso.

El registro sanitario debe incluir detalles de cualquier condición o restricción impuesta en el suministro o el uso del medicamento, incluidas las condiciones bajo las cuales un medicamento puede ponerse a disposición de los pacientes. Esto se conoce comúnmente como las “Condiciones de comercialización” de un medicamento. Por lo general, incluye información sobre si el medicamento está o no sujeto a prescripción médica. También puede restringir dónde se puede administrar el medicamento (por ejemplo, en un hospital) o quién lo puede prescribir (por ejemplo, un especialista).

Para los mecanismos de comercialización autorizados para un medicamento, deberá cumplirse con lo dispuesto en la normatividad vigente.

5.5.2 Actividades adicionales de minimización de riesgos

Solo se deben sugerir actividades adicionales de minimización de riesgos cuando sea esencial para el uso seguro y efectivo del medicamento. Si se proponen actividades

adicionales de minimización de riesgos, se deben detallar y proporcionar una justificación de por qué son necesarias. La necesidad de continuar con tales medidas debe revisarse periódicamente.

Cuando corresponda, los mensajes clave de las actividades adicionales de minimización de riesgos deben proporcionarse en la Parte VII del Plan de Gestión del Riesgo.

5.5.3 Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos

Cuando se actualiza el Plan de Gestión del Riesgo, el plan de minimización de riesgos debe incluir una discusión sobre el impacto de las actividades adicionales de minimización de riesgos.

Se debe incluir una discusión sobre los resultados de cualquier evaluación formal(es) de las actividades de minimización de riesgos cuando estén disponibles. Si una estrategia de minimización de riesgos en particular resulta ineficaz o está causando una carga excesiva o indebida para los pacientes o el sistema de atención médica, entonces se deben considerar actividades alternativas. El titular de la autorización de comercialización debe comentar en el Plan de Gestión del Riesgo si se necesitan actividades de minimización de riesgos adicionales o diferentes para cada problema de seguridad o si, en su opinión, las medidas de minimización de riesgos (adicionales) pueden eliminarse (por ejemplo, cuando las medidas de minimización de riesgos se han convertido en parte de la clínica habitual).

Si la autoridad competente exige o impone un estudio para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos, el estudio debe incluirse en el plan de farmacovigilancia, Parte III del Plan de Gestión del Riesgo.

5.5.4 Plan de minimización de riesgos

En esta sección del Plan de Gestión del Riesgo sobre el plan de minimización de riesgos, para cada preocupación de seguridad en las especificaciones de seguridad, se debe proporcionar la siguiente información:

- a) Actividades rutinarias de minimización de riesgos, que incluyen detalles sobre si solo se prevé la inclusión en la IPP e inserto, o si se proponen otras actividades rutinarias de minimización de riesgos.
- b) Actividades adicionales de minimización de riesgos (si las hay), incluidos objetivos individuales y justificación de por qué es necesario, y cómo se medirá su efectividad.

5.5.5 Resumen de las medidas de minimización de riesgos

Se debe proporcionar una tabla que enumere las actividades de minimización de riesgos de rutina y adicionales por preocupación de seguridad en esta sección del Plan de Gestión del Riesgo (por ejemplo, el número de sección de la IPP donde el riesgo aparece, la lista de materiales educativos). Se debe incluir un resumen de las actividades de farmacovigilancia adicionales.

5.6 PARTE VI. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

El público objetivo de los resúmenes del Plan de Gestión del Riesgo es muy amplio. Para garantizar que el resumen pueda satisfacer las diferentes necesidades, debe redactarse y presentarse claramente, utilizando un enfoque de lenguaje sencillo. Sin embargo, esto no significa que se deban evitar los términos técnicos. El documento debe explicar claramente su propósito y cómo se relaciona con otra información, en particular la IPP, el inserto y el etiquetado.

El resumen de la parte VI del Plan de Gestión del Riesgo debe ser coherente con la información presentada en los módulos SVII, SVIII y RMP Parte III, IV y V de la Parte II del Plan de Gestión del Riesgo. Debe contener la siguiente información:

- a) El medicamento y para qué está autorizado.
- b) Resumen de preocupaciones de seguridad e información faltante.
- c) Medidas de minimización de riesgos rutinarias y adicionales.
- d) Actividades adicionales de farmacovigilancia.

El resumen del Plan de Gestión del Riesgo debe actualizarse cuando se introducen cambios importantes en el Plan de Gestión del Riesgo completo. Los cambios deben considerarse importantes si se relacionan con lo siguiente:

- e) Nuevos riesgos importantes identificados o potenciales, o bien cambios importantes o eliminación de un problema de seguridad.
- f) Inclusión o eliminación de medidas de minimización de riesgos adicionales o actividades rutinarias de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas para abordar el riesgo.
- g) Cambios importantes en el plan de farmacovigilancia (por ejemplo, adición de nuevos estudios o finalización de estudios en curso).

Se debe describir un resumen con los cambios del Plan de Gestión del Riesgo a través del tiempo. Es importante mencionar que el resumen del Plan de Gestión del Riesgo estará disponible en la página web del Invima, con el fin de que sea consultado por el público objetivo.

5.7 PARTE VII. DOCUMENTOS ADICIONALES

Para complementar la información del Plan de Gestión de Riesgos, el Invima podrá solicitar la presentación de los siguientes documentos:

- a) Resumen de los ensayos clínicos Fase IV y otros estudios realizados.
- b) Protocolos de estudios propuestos o en desarrollo en el plan de Farmacovigilancia.

- c) Cuestionario de Seguimiento a Eventos adversos específicos.
- d) Resumen de los resultados de los estudios establecidos en el plan de Farmacovigilancia.
- e) Detalles de las actividades minimización de riesgo adicionales propuestas.
- f) Borrador de la información propuesta para ser incluida en el material educativo entregado a los profesionales de la salud y a los pacientes.
- g) Inserto e información para prescribir cuando formen parte de las medidas de minimización de riesgo referidas en el plan.
- h) Otra información relevante.

6. BIBLIOGRAFÍA

- European Medicines Agency. (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2).
- European Medicines Agency. (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 1).
- European Medicines Agency. (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I – Definitions (Rev 4).
- Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile. (2013). Instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los planes de manejo de riesgos elaborado por el departamento.
- Medical Dictionary for Regulatory Activities. (2019). Guía Introductoria para la Versión 22.1 de MedDRA.

(C. F.).

RESOLUCIÓN NÚMERO 00000214 DE 2022

(febrero 15)

por la cual se establecen los requisitos sanitarios que deben cumplir los dispositivos médicos sobre medida bucal y los establecimientos que los fabrican, reparan, dispensan y adaptan, y se adoptan las guías de verificación.

El Ministro de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas por los artículos 245 de la Ley 100 de 1993, 9 numeral 8 de la Ley 1618 de 2013, 1º párrafo 2º del Decreto número 4725 de 2005 y artículo 45 de la Ley 1437 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante el Decreto número 4725 de 2005, modificado por el Decreto número 3275 de 2009, se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano y faculta a este Ministerio establecer los requisitos que deberán cumplir los dispositivos médicos sobre medida, entre los cuales se encuentran los bucales, para su uso, prescripción, elaboración, adaptación y comercialización.

Que la Ley 1618 de 2013 en su artículo 9º señaló que las personas con discapacidad tienen derecho a acceder a los procesos de habilitación y rehabilitación integral, respetando sus necesidades y posibilidades específicas, con el objetivo de lograr y mantener la máxima autonomía e independencia en su capacidad física, mental y vocacional, así como la inclusión y participación plena en todos los aspectos de la vida.

Que el numeral 8 del artículo 9º de la Ley 1618 de 2013, dispuso, que corresponde a este Ministerio regular la dotación, fabricación, mantenimiento o distribución de prótesis, y otras ayudas técnicas y tecnológicas, que suplan o compensen las deficiencias de las personas con discapacidad, sin ninguna exclusión, en aras de garantizar a la población el derecho a acceder a estos procedimientos, productos y tecnologías en mención.

Que este Ministerio mediante radicado número 202024001609591 solicitó al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, concepto previo con el fin de determinar si el proyecto normativo debe surtir el proceso de consulta pública ante la Organización Mundial del Comercio (OMC), en cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 2.2.1.7.5.6 del Decreto número 1595 de 2015, modificatorio del Decreto número 1074 del mismo año, Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo.

Que en respuesta a lo anterior, la Dirección de Regulación del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, con radicado número 2-2020-030529, manifestó “(...) consideramos que nos encontramos frente a un reglamento técnico de servicio, y como tal, esta clase de normativas es una de las excepciones contempladas en el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio de conformidad con el párrafo 1 del Anexo 1 del mencionado Acuerdo, por lo que el proyecto de resolución en cuestión no estaría sujeto a los señalado en el artículo 2.2.1.7.5.6 del Decreto número 1595 de 2015 y tampoco al trámite de notificación internacional ante la Organización Mundial del Comercio y demás Acuerdos Comerciales vigentes”.

Que, como parte del mejoramiento de la calidad, oportunidad e integralidad en la prestación de los servicios en el área de la salud oral, es importante expedir la reglamentación que contenga las buenas prácticas de manufactura para la elaboración y reparación de los dispositivos médicos sobre medida bucal y los requisitos sanitarios para los establecimientos en donde se fabriquen y reparen estos.

Que mediante la Resolución número 2113 de 16 de diciembre de 2021 este Ministerio estableció los requisitos sanitarios que deben cumplir los dispositivos médicos sobre medida bucal y los establecimientos que los fabrican, reparan, dispensan y adaptan, y se adoptan las guías de verificación, que tuvo en cuenta algunas definiciones de literatura internacional en la materia como en las normas ISO, ACTM, ANSI, GMDN, la FDA y la Unión Europea, entre otras; norma respecto de la cual se advierten varias imprecisiones de forma en el texto y sus anexos en cuanto a la numeración y referencias.

Que las imprecisiones de orden formal se corregirán así: a partir del numeral 16.3 del artículo 16 se ajustará el orden de la numeración ya que a continuación de este proseguía el subnumeral 17.3.1, siendo el correcto 16.3.1 y siguientes; la transformación del numeral 17.6 Área y zonas de fabricación como artículo 17 “área y zonas de fabricación”; la aclaración en el numeral 18.1.5. en cuanto a la excepción de aplicar a los materiales relacionados en el numeral 21.8 la referencia en el artículo 38 transitorio, corresponderá al numeral 19.3 del artículo 19; ajuste de la numeración de los capítulos a partir de la duplicidad de la numeración del capítulo VI (sic), la retitulación del Anexo Técnico 1 “Guía general de verificación para establecimientos que fabrican y reparan dispositivos médicos sobre medida con tecnología básica y tecnología avanzada” y del Anexo Técnico 5 “Guía específica de verificación para establecimientos que diseñan digitalmente y fabrican modelos y prótesis implantosoportadas, mucosoportadas, mucodentosoportadas, dentosoportadas y aparatos de ortodoncia con sistema robótico”; y, finalmente, ajustar los tiempos en la transitoriedad descontando los meses transcurridos desde diciembre de 2021.

Que conforme con lo anteriormente expuesto, se hace necesario establecer los requisitos sanitarios que deben cumplir los dispositivos médicos sobre medida bucal y los requisitos para la apertura y funcionamiento de los establecimientos ubicados en el territorio nacional, en donde se fabrican, reparan, dispensan y adaptan, con el fin de proteger la vida y la salud de las personas, así como adoptar los instrumentos para su verificación y corregir las impresiones de orden numérico y referencias en el texto y los anexos de la Resolución número 2113 de 2021, aclarando que, la presente norma no genera modificaciones sustanciales respecto de lo regulado en aquella y solo se limita a unificar la norma con los ajustes antes detallados en un solo cuerpo normativo, derogando la citada resolución, con el objeto de dar seguridad jurídica y garantizar su debida implementación.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1º. *Objeto.* La presente resolución tiene por objeto establecer los requisitos sanitarios que deben cumplir los dispositivos médicos sobre medida bucal y los requisitos para la apertura y funcionamiento de los establecimientos ubicados en el territorio nacional, en donde se fabrican, reparan, dispensan y adaptan, con el fin de proteger la vida y la salud de las personas, y se adoptan las correspondientes guías de verificación.

Artículo 2º. *Ámbito de aplicación.* Las disposiciones contenidas en la presente resolución se aplicarán a:

2.1 Las personas naturales y jurídicas dedicadas a todas o alguna de las siguientes actividades: fabricación, reparación, dispensación y adaptación de dispositivos médicos sobre medida bucal.

2.2 Las autoridades sanitarias en el ejercicio de las actividades de inspección, vigilancia y control que ejerzan sobre la fabricación, reparación, dispensación y adaptación de dispositivos médicos.

2.3 El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

2.4 Las entidades promotoras de salud, entidades que administren planes adicionales de salud, las entidades adaptadas de salud, las entidades pertenecientes al Régimen Especial y de Excepción de salud, y las entidades territoriales cuando contraten con las Empresas Sociales del Estado, la atención de la población pobre no asegurada y lo no cubierto por subsidios a la demanda.

Artículo 3º. *Guías de verificación.* Adóptense los siguientes anexos técnicos que hacen parte integral de la presente resolución:

Anexo Técnico 1: Guía general de verificación para establecimientos que fabrican y reparan dispositivos médicos sobre medida con tecnología básica y tecnología avanzada.

Anexo Técnico 2: Guía específica de verificación para establecimientos que fabrican y reparan prótesis fija, prótesis removible, prótesis total sobre medida con tecnología básica y avanzada.

Anexo Técnico 3: Guía específica de verificación para establecimientos que fabrican y reparan aparatología de ortodoncia sobre medida con tecnología básica y avanzada.

Anexo Técnico 4: Guía específica de verificación para establecimientos que fabrican y reparan órtesis sobre medida intrabucal con tecnología básica y avanzada.

Anexo Técnico 5: Guía específica de verificación para establecimientos que diseñan digitalmente y fabrican modelos y prótesis mucosoportada, dentosoportada, mucodentosoportada e implantosoportada y aparatos de ortodoncia con sistema robótico.

Artículo 4º. *Definiciones.* Para la aplicación de la presente resolución, se adaptan y adoptan las siguientes definiciones: